

**Krzysztof Kuźmiński<sup>1</sup>, Lucyna Górka<sup>1</sup>, Ewa Jassem<sup>1</sup>, Aleksandra Madej-Dmochowska<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Klinika Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. E. Jassem

<sup>2</sup>Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. B. Wyrzykowski

# Mikroangiopatia płucna w przebiegu cukrzycy

## Lung microangiopathy in diabetes

### Abstract

Diabetes mellitus (DM) is the metabolic disorder, which is characterised by persistent hyperglycaemia and abnormal metabolism of carbohydrates, proteins and lipids. These metabolic disorders result from impaired insulin secretion, altered tissue sensitivity to insulin or the coexistence of both these mechanisms. Chronic DM usually results in micro- and macroangiopathy, which in turn may have a negative impact on the function of internal organs. Microangiopathy specifically affects eyes (retinopathy), kidney (nephropathy) and peripheral nervous system (neuropathy). Little is known about the influence of diabetic microangiopathy on lung function. A few available papers describe lung function and lung diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) impairment in patients with both DM type 1 and type 2. Reduction of DLCO can indicate however, that DM leads to alveolar-capillary barrier damage in the lung. In this paper authors review available literature on microangiopathy and its influence on the lung function.

**Key words:** diabetes mellitus, lung microangiopathy, pulmonary function tests, lung diffusing capacity for carbon monoxide  
**Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 394–399**

### Streszczenie

Cukrzyca jest schorzeniem metabolicznym, charakteryzującym się przewlekłą hiperglikemią oraz nieprawidłową przemianą węglowodanów, białek i tłuszczów. To zaburzenie metabolizmu wynika z upośledzonego wydzielania insuliny, niewłaściwego oddziaływania insuliny na tkanki lub współistnienia obu mechanizmów jednocześnie. Długotrwała cukrzyca prowadzi do rozwoju mikro- i/lub makroangiopatii, co może wywierać niekorzystny wpływ na czynność wielu narządów. Mikroangiopatia dotyczy szczególnie narządu wzroku (retinopatia), nerek (nefropatia) i obwodowego układu nerwowego (neuropatia). Mało poznany pozostaje wpływ mikroangiopatii cukrzycowej na czynność płuc. Nieliczne dostępne badania donoszą o ograniczeniu rezerw wentylacyjnych układu oddechowego i upośledzeniu pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla u chorych na cukrzycę zarówno typu 1, jak i 2. Może to świadczyć o uszkodzeniu bariery pęcherzykowo-włośniczkowej w płucach w przebiegu cukrzycy. W pracy przedstawiono przegląd dostępnego piśmiennictwa dotyczącego mikroangiopatii płucnej i jej wpływu na stan czynnościowy układu oddechowego.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca, mikroangiopatia płucna, badania czynnościowe układu oddechowego, pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla  
**Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 394–399**

### Wstęp

Cukrzyca jest metabolicznym schorzeniem charakteryzującym się przewlekłą hiperglikemią i nieprawidłową przemianą węglowodanów, białek

i tłuszczów. Zaburzenie metabolizmu glukozy w organizmie wynika z upośledzonego wydzielania insuliny (niedobór lub brak insuliny), niewłaściwego oddziaływania insuliny na tkanki lub współistnienia obu mechanizmów jednocześnie. Wyróż-

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Krzysztof Kuźmiński, Klinika Alergologii GUMed, ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk, tel./faks: (058) 349 16 25, e-mail: [k.kuzmiński@amg.gda.pl](mailto:k.kuzmiński@amg.gda.pl)

Praca wpłynęła do Redakcji: 27.01.2009 r.  
Copyright © 2009 Via Medica  
ISSN 0867–7077

nia się dwa podstawowe typy cukrzycy — typ 1, typ 2 oraz inne szczególne postacie występujące znacznie rzadziej. Cukrzyca typu 2 jest najczęstszą postacią cukrzycy [1]. Uważa się, że na całym świecie choruje na nią około 130 mln osób [2]. W Polsce cukrzyca występuje u około 2 mln osób. Cukrzyca typu 1 dotyczy 0,3–0,5% populacji ogólnej, czyli 10% wszystkich zachorowań, natomiast typu 2 — 2,5–4,5% populacji, czyli około 90% wszystkich zachorowań. Odsetek rozpoznanej i leczonej cukrzycy w Polsce stanowi 60–70% wszystkich chorych [3].

### **Powikłania cukrzycy**

Do ogólnoustrojowych powikłań cukrzycy należą powikłania ostre i przewlekłe. Wśród powikłań ostrych należy wymienić: cukrzycową kwasicę ketonową, nieketonowy hiperglikemiczny zespół hipermolarny oraz kwasicę mleczanową [4].

Długotrwała cukrzyca zarówno typu 1, jak i typu 2 wywiera niekorzystny wpływ na wiele narządów, między innymi na narząd wzroku, nerki, obwodowy układ nerwowy oraz układ sercowo-naczyniowy (powikłania przewlekłe). Zmiany te są określane jako mikroangiopatia i makroangiopatia cukrzycowa [4, 5]. Zmiany mikroangiopatyczne są przyczyną retinopatii, nefropatii oraz neuropatii obwodowej.

### **Molekularne podstawy rozwoju powikłań cukrzycy**

W rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy istotną rolę odgrywa proces zapalny oraz stres oksydacyjny wywołany przewlekłą hiperglikemią [6]. Utrzymująca się hiperglikemia indukuje niekorzystne zmiany biochemiczne i metaboliczne w komórkach. W śródbłonku naczyń na skutek nieenzymatycznej glikacji białek i autooksydacji glukozy dochodzi do tworzenia toksycznych form tlenu — anionów nadadtlenkowych ( $O_2^-$ ) (stres oksydacyjny) [7]. Wywołują one zmiany molekularne w komórkach, prowadząc do aktywacji prozapalnych cytokin: IL-1 $\beta$  (*interleukin*), IL-6, IL-8, czynnika martwicy nowotworu (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*), a także do aktywacji kinazy białkowej C [8]. Stres oksydacyjny indukuje zmiany czynnościowe w śródbłonku naczyń krwionośnych [9]. Pobudzony śródbłonek wydziela naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), który jest odpowiedzialny za charakterystyczne dla cukrzycy nowotworzenie naczyń (neowaskularyzacja naczyniowa) [10]. Dochodzi również do nasilenia aktywności prozakrzepowej śródbłonka oraz zaburzenia regulacji napię-

cia ściany naczyniowej, co powoduje upośledzenie przepływu krwi przez naczynia włosowate [11]. Stale aktywowane czynniki prozapalne prowadzą do wytworzenia i utrwalenia tak zwanej „pamięci hiperglikemii”, obecnie nazwanej „pamięcią metaboliczną” [12, 13]. Powstały w ten sposób przewlekły stan zapalny wywołuje uszkodzenie naczyń krwionośnych wielu narządów, w tym również płuc.

W konsekwencji u chorych na cukrzycę wcześniej i częściej rozwija się choroba niedokrwienna serca, udar mózgu oraz miażdżyca kończyn dolnych [14, 15].

Wykładnikiem biochemicznym stanu zapalnego u chorych na cukrzycę z powikłaniami naczyniowymi jest wzrost stężenia markerów zapalnych w surowicy. Należą do nich przede wszystkim CRP (*C-reactive protein*) oraz fibrynogen [16, 17]. W wielu badaniach potwierdzono ścisłą zależność pomiędzy wzrostem stężenia CRP i fibrynogenu a rozwojem powikłań mikroangiopatycznych u chorych na cukrzycę typu 1 i 2 [18–21]. W dostępnym piśmiennictwie brakuje danych odnośnie do współzależności pomiędzy mikroangiopatią płucną a stężeniem markerów zapalnych w surowicy.

### **Histopatologiczne wykładniki mikroangiopatii płucnej**

#### **Mikroangiopatia płucna**

Mikroangiopatie, w szczególności retinopatia, nefropatia i neuropatia są dobrze poznanymi powikłaniami cukrzycy. Mało poznany, ale istotny pozostaje wpływ zaburzeń metabolizmu glukozy na stan czynnościowy układu oddechowego (mikroangiopatia płucna). W dostępnym piśmiennictwie niewiele jest prac dotyczących wpływu cukrzycy na płuca. Wynika to z faktu trudności w przeżyciowym pobraniu materiału. Materiał pobrany w rutynowy sposób podczas biopsji przezoskrzelowej jest niemiernodajny do oceny wpływu cukrzycy na miąższ i naczynia płucne [22]. W badaniach doświadczalnych na zwierzętach oraz autopsyjnych u ludzi chorych na cukrzycę bez innych płucnych schorzeń towarzyszących (zmarłych z przyczyn sercowo-naczyniowych) wykazano, że płuca wraz z rozległą, gęstą siecią naczyń są również narządem podlegającym zmianom pod wpływem hiperglikemii [23–25]. W płucach wykazano dwa istotne rodzaje zmian histopatologicznych [26, 27]:

- 1) pogrubienie ściany pęcherzyków płucnych wywołane wzrostem ilości kolagenu, elastyny, a także pogrubieniem blaszki podstawnej pęcherzyków, co prowadzi do zmniejszenia elastyczności miąższu płuc;

- 2) pogrubienie blaszki podstawnej naczyń włosowatych (rozrost fibroblastów) i śródbłonna naczyń oraz wzrostu gęstości mikronaczyń płucnych.

Wykazano zależność pomiędzy czasem trwania cukrzycy i nasileniem zmian w nerkach (nefropatia cukrzycowa). Zależności takiej nie udało się dotychczas potwierdzić w przypadku zmian w płucach [27]. Po części może to wynikać z różnego ciśnienia przepływu krwi przez oba narządy [27]. Zmiany w przebiegu cukrzycy prowadzą do uszkodzenia bariery pęcherzykowo-włośniczkowej w płucach, co jest jednym z wielu narządowych powikłań cukrzycy. Uszkodzenie bariery pęcherzykowej oraz obniżenie pojemności i przepływów płucnych przy już istniejących innych powikłaniach cukrzycy może dodatkowo niekorzystnie wpływać na stan funkcjonalny organizmu. Może to z kolei prowadzić do pogłębienia niewydolności nie tylko układu oddechowego, ale wtórnie także niewydolności układu krążenia [28].

### **Badania czynnościowe układu oddechowego u chorych na cukrzycę**

Związek pomiędzy pogorszeniem czynności płuc a cukrzycą jest szeroko dyskutowany od wielu lat. Do nieinwazyjnych metod wykrywania mikroangiopatii płucnej można zaliczyć spirometrię oraz pomiar pojemności dyfuzyjnej płuc (DLCO, *lung diffusing capacity for carbon monoxide*) [29]. Wydaje się jednak, że zastosowanie jednorazowego pomiaru spirometrycznego jest mało czułe dla rozpoznania tego powikłania [30]. Lepsze rezultaty daje pomiar wartości spirometrycznych w dłuższych odstępach czasu. W kilku badaniach, w długotrwałej obserwacji wykazano obniżenie wartości FEV<sub>1</sub> (*forced expiratory volume in 1 second*) oraz FVC (*forced vital capacity*) u chorych na cukrzycę [30]. Davis i wsp. [31] dokonali oceny wpływu kontroli objawów cukrzycy na wartość FEV<sub>1</sub> i FVC. W grupie 125 niepalących chorych na cukrzycę typu 2 wykonano dwukrotnie badanie spirometryczne na początku badania oraz po 7 latach obserwacji. Wykazano znamienne obniżenie FEV<sub>1</sub> w grupie chorych na cukrzycę w porównaniu ze zdrowymi, niepalącymi osobami z grupy kontrolnej. W grupie chorych na cukrzycę roczny spadek FEV<sub>1</sub> wyniósł 71 ml/rok, a w kontrolnej 25–30 ml/rok. Równocześnie stwierdzono, że obniżenie FEV<sub>1</sub> o 10% jest niezależnym czynnikiem zwiększonej śmiertelności w obserwowanej grupie chorych. Dodatkowo wykazano związek pomiędzy obniżeniem FVC a wzrostem stężenia HbA<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>, *glycated hemoglobin*). Wzrost HbA<sub>1c</sub> o 1% był związany z obniżeniem FVC o 4% wartości należnej.

Powyższe obserwacje znalazły potwierdzenie w następnych badaniach. W badaniu *The Normative Aging Study* udowodniono, że mężczyźni z predyspozycją do rozwoju cukrzycy lub rozwiniętą cukrzycą mieli obniżone wartości FEV<sub>1</sub> i FVC w okresie poprzedzającym rozwój cukrzycy oraz w czasie jej trwania w porównaniu do grupy kontrolnej [32]. Podobne zależności znaleziono w prospektywnym badaniu *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC) [33]. Populację badaną stanowiło 1100 chorych na cukrzycę typu 2 o różnym nasileniu, czasie trwania i leczenia (palących i niepalących tytoń). Grupę kontrolną stanowiły 10 162 zdrowe osoby w średnim wieku. Podczas trzyletniego okresu obserwacji wykazano znamienne obniżenie FVC u chorych na cukrzycę w porównaniu do grupy kontrolnej (64 v. 58 ml/rok  $p = 0,01$ ). W badaniach populacyjnych udowodniono, że wskaźnik FEV<sub>1</sub> ma rokownicze znaczenie w odniesieniu do całej populacji [34]. Można zatem przypuszczać, że podobne zależności dotyczą również chorych na cukrzycę.

W dostępnym piśmiennictwie brakuje wiarygodnych danych odnośnie zastosowania pletyzmografii całego ciała do oceny czynności układu oddechowego u chorych na cukrzycę. Wydaje się, że pomiary całkowitej pojemności płuc (TLC, *total lung capacity*), czynnościowej pojemności zalegającej (FRC, *functional residual capacity*), objętości zalegającej (RV, *residual volume*) i oporów oskrzelowych (Raw<sub>tot</sub>, *lung resistance*) mogą mieć istotne znaczenie w ocenie układu oddechowego w tej grupie chorych, jednak dane na ten temat są skąpe [35].

Uszkodzenie bariery pęcherzykowo-włośniczkowej w płucach jest istotą płucnych powikłań cukrzycy. Z tego względu pomiar DLCO ma większe praktyczne znaczenie w ocenie mikroangiopatii płucnej [36]. Pierwsze tego rodzaju badanie w grupie chorych na cukrzycę zostało przeprowadzone w 1976 roku przez Schuyler i wsp. [37]. U 11 młodych mężczyzn w wieku 21–28 lat chorych na cukrzycę typu 1 wykryto obniżenie DLCO. Takiej zależności nie wykazano w porównywalnej wiekowo grupie kontrolnej zdrowych, młodych mężczyzn. Grupę cukrzyków stanowiły osoby niepalące, bez dodatkowych obciążeń ze strony układu oddechowego i schorzeń alergicznych. Scherthaner i wsp. w badaniu opublikowanym w tym samym czasie i w podobnej grupie chorych, nie potwierdzili istnienia zaburzeń dyfuzji u młodych chorych na cukrzycę [38]. Sandler i wsp. [39] przedstawili natomiast kolejne dowody potwierdzające uszkodzenie bariery pęcherzykowo-włośniczkowej w płucach chorych na cukrzycę. W grupie 22 młodych, niepalących chorych na cu-

krzycę insulinozależną stwierdzili znamienne obniżenie DLCO/VA ( $5,25 \pm 0,68$  v.  $5,61 \pm 0,57$  ml/min/mm Hg/L,  $p < 0,05$ ). W opinii autorów było to spowodowane mniejszą objętością krwi włosniczkowej w cukrzycowo zmienionych włosowatych naczyniach płucnych. Podobne rezultaty uzyskano również u dzieci chorych na cukrzycę insulinozależną. Villa i wsp. [40] oceniali czynność płuc oraz DLCO u 39 dzieci chorych na cukrzycę typu 1 (wiek  $10,9 \pm 2,6$  roku, średni czas trwania cukrzycy  $3,6 \pm 2,4$  roku) oraz w 30-osobowej grupie kontrolnej zdrowych osób. Nie znaleziono istotnych różnic spirometrycznych pomiędzy wartościami FVC i FEV<sub>1</sub> w obu grupach. U dzieci z niedostateczną kontrolą glikemii (HbA<sub>1c</sub>  $8,7 \pm 0,5\%$ ) stwierdzono obniżenie wartości DLCO/VA w porównaniu z dziećmi bez cukrzycy (DLCO/VA%  $86,7 \pm 12,6\%$  v.  $102,0 \pm 15,7\%$ ,  $p = 0,013$ ). Obniżenie DLCO u dzieci chorych na cukrzycę było bezpośrednio związane ze złą kontrolą cukrzycy. Dodatkowo Fuso i wsp. [41] wykazali, że u chorych na cukrzycę następuje obniżenie DLCO w pozycji leżącej na plecach w porównaniu z pomiarami wykonanymi w pozycji siedzącej. Takich zmian nie stwierdzono u osób zdrowych. Przeciwnie, wykazano, że u osób zdrowych DLCO wzrasta w pozycji leżącej na plecach. Opisane różnice można wytłumaczyć uszkodzeniem łożyska naczyniowego w płucach na skutek mikroangiopatii cukrzycowej. W cukrzycy dochodzi do zwiększenia grubości ściany oraz zmniejszenia podatności naczyń mikrokrążenia płucnego. W konsekwencji w pozycji leżącej zmniejsza się objętość krwi włosniczkowej w naczyniach u osób z mikroangiopatią płucną.

W Polsce wpływem powikłań cukrzycy na miąższ płuca zajmowali się Strojek i wsp. na początku lat 90. XX w. [42]. Potwierdzili obniżenie DLCO u 31 niepalących chorych na cukrzycę typu 1. Obniżenie DLCO występowało zarówno u chorych z powikłaniami systemowymi cukrzycy (retinopatia, nefropatia, neuropatia), jak i bez tych powikłań. Takich zmian nie obserwowano w grupie kontrolnej 18 niepalących, zdrowych ochotników. Ostatnio Kuziemski i wsp. [43] wykazali obniżenie DLCO u chorych na cukrzycę w zależności od pozycji, w której wykonuje się badanie. Średnia wartość DLCO/VA w pozycji stojącej u chorych na cukrzycę wynosiła 1,58 mmol/min/hPa (91%), na plecach 1,29 mmol/min/hPa (73%), na brzuchu 1,12 mmol/min/hPa (63%). W grupie kontrolnej średnia wartość DLCO/VA w pozycji stojącej wynosiła 1,38 mmol/min/hPa (73%), na plecach 1,44 mmol/min/hPa (77%), na brzuchu 1,24 mmol/min/hPa (67%). Wartość DLCO/VA (bezwzględna i względna) była znacząco niższa u chorych na cu-

krzycę w pozycji na plecach oraz na brzuchu ( $p < 0,05$  i  $p < 0,01$ ). Dodatkowo chorzy na cukrzycę mieli podwyższone stężenie CRP oraz HbA<sub>1c</sub> w porównaniu z grupą kontrolną ( $p < 0,01$ ).

Wydaje się, że przyczyną obniżenia DLCO w pozycji leżącej są zmiany strukturalne naczyń włosowatych w miąższu płuc (zmniejszenia światła naczyń) oraz pogrubienie ścian pęcherzyków płucnych. Zmiana pozycji ciała ze stojącej na leżącą prowadzi do zmniejszenia objętości napływającej krwi do włosniczek płucnych. Drugim elementem wpływającym na obniżenie DLCO u chorych na cukrzycę w pozycji leżącej jest upośledzenie dyfuzji przez pogrubioną ścianę pęcherzyków płucnych. U osób zdrowych bez zaburzeń czynnościowych w miąższu płuc zmiana pozycji ciała nie ma wpływu na objętość krwi znajdującej się we włosniczkach krążenia płucnego. U tych osób obserwuje się podobne wartości DLCO w pozycji leżącej i stojącej, a nawet podwyższenie DLCO w pozycji leżącej. Można to tłumaczyć rozszerzeniem łożyska mikrokrążenia płucnego w pozycji leżącej.

Podsumowując, można przypuszczać, że mikroangiopatia płucna jest ściśle powiązana z czasem trwania cukrzycy, powikłaniami narządowymi (retinopatia, neuropatia obwodowa, nefropatia), otyłością (BMI, *body mass index*) [44–47], wykładnikami stanu zapalnego (CRP, fibrynogen) i poziomem HbA<sub>1c</sub> [48–50].

### Leczenie cukrzycy insuliną wziewną — za i przeciw

W ostatnich latach wprowadzono do powszechnego użycia nowy sposób podawania insuliny — inhalator insuliny wziewnej (Exubera® Inhalation Powder) [51]. Wyniki badań klinicznych potwierdziły skuteczność hipoglikemiczną tej postaci insuliny zarówno u chorych na cukrzycę typu 1, jak i 2 [52, 53], co doprowadziło do zaaprobowania wziewnej postaci leku u dorosłych chorych [54]. Ze względu na zmniejszone wchłanianie insuliny z pęcherzyków płucnych jej podawanie jest przeciwwskazane u aktualnych palaczy lub osób, które zaprzestały palenia w okresie 6 miesięcy [55]. Podawanie insuliny wziewnej nie jest również zalecane u chorych na astmę lub POChP [54]. Mimo dużej skuteczności nie ma do tej pory długoterminowych badań nad bezpieczeństwem leczenia wziewnymi preparatami insuliny. Liu i wsp. [56] stwierdzili w badaniu trwającym 31 tygodni, że podawanie Exubery® nie wpływa w istotny sposób na skład komórkowy popłuczyn oskrzelowych oraz nie powoduje wzrostu częstości zapaleń płuc u chorych na oba typy cukrzycy. Wydaje się, że tego

typu leczenie nie wpływa także w istotny sposób na obniżenie podstawowych parametrów spirometrycznych, takich jak FVC i FEV<sub>1</sub> [57]. Jednakże są doniesienia o obniżeniu DLCO u osób w trakcie leczenia insuliną wziewną [58, 59]. Niektórzy autorzy zauważają ponadto brak istotnej poprawy kontroli glikemii po zastosowaniu tej formy leczenia z równoczesnym wzrostem przeciwciał przeciwinsulinowych [60]. Dlatego też są konieczne dalsze badania nad wpływem insuliny podawanej drogą wziewną na funkcje układu oddechowego.

### Podsumowanie

Mimo że wielu badaczy zajmowało się występowaniem mikroangiopatii płucnej w przebiegu cukrzycy, wyniki tych badań są niejednoznaczne. Wyniki badań, w których sugerowano współistnienie powikłań naczyniowych w płucach, nie potwierdziły jednoznacznie wpływu tych zmian na wymianę gazową płuc oraz nie miały bezpośrednich implikacji klinicznych. Wiązać się to może z olbrzymią rezerwą naczyniową i pojemnościową płuc, która kompensuje częściową utratą miąższu płucnego w przebiegu długotrwałej cukrzycy. Wprowadzenie insuliny wziewnej jest motywacją do badań nad występowaniem zmian naczyniowych w płucach powstałych pod wpływem hiper-glikemii. Wyniki tego rodzaju badań mogą w przyszłości przynieść wymierne korzyści kliniczne, profilaktyczne, poznawcze oraz finansowe. Mogą przyczynić się do usprawnienia kompleksowej opieki nad chorymi na cukrzycę typu 1 i typu 2.

### Piśmiennictwo

- Diabetes Prevention Programme Research Group. *New Engl. J. Med.* 2002; 346: 393–403.
- [www.who.int/diabetes](http://www.who.int/diabetes)
- Tatoń J. Podstawowe zasady kształtowania dobrych usług leczniczych dla pacjentów z cukrzycą: jakościowa perspektywa reformy opieki zdrowotnej. *Medycyna Metaboliczna* 1999; 3: 8–18.
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2008. *Diabetologia Praktyczna* 2008; 9 (supl. A): 1–49.
- Luscher T., Creager M., Beckman J. i wsp. Diabetes and vascular disease. Pathophysiology, clinical consequences and medical therapy; Part II. *Circulation* 2003; 108: 1655–1661.
- Giugliano D., Ceriello A., Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257–267.
- Haller H. Endothelial function. General consideration. *Drugs* 1997; 53 (supl. 1): 1–10.
- Vlassara H. Recent progress in advanced glycation and products and diabetic complications. *Diabetes* 1997; 46 (supl. 2): 19–25.
- De Mattia G., Laurenti O., Fava D. Diabetic endothelial dysfunction: Effect of free radical scavenging in type 2 diabetic patients. *J. Diabetes Complications* 2003; 17: 30–35.
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr. Rev.* 2004; 25: 581–611.
- Cohen R.A. Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 87: 67–76.
- Nishikawa T., Edelstein D., Liang Du X. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000; 404: 689–794.
- Ihnat M.A., Thorpe J.E., Ceriello A. Hypothesis: the “metabolic memory”, the new challenge of diabetes. *Diabet. Med.* 2007; 24: 582–586.
- Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–444.
- Resnick H.E., Howard B.V. Diabetes and cardiovascular disease. *Annu. Rev. Med.* 2002; 53: 245–267.
- Coppola G., Corrado E., Muratori L., Tantillo R., Vitale G. Increased levels of C-reactive protein and fibrinogen influence the risk of vascular events in patients with NIDDM. *Int. J. Cardiol.* 2006; 106: 16–20.
- Paresh D. Effects of antidiabetic and antihyperlipidemic agents on C-reactive protein. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83: 333–342.
- Schram T.M., Nish Chaturvedi N., Schalkwijk C. i wsp. Vascular risk factors and markers of endothelial function as determinants of inflammatory markers in type 1 diabetes: The EURO-DIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 2165–2173.
- Schulze B.M., Rimm B.E., Li T. i wsp. C-reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 889–894.
- Jager A., van Hinsbergh V.W.M., Kostense P.J. i wsp. Von Willebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and nondiabetic subjects: The Hoorn Study Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1999; 19: 3071–3078.
- Bruno G., Merletti F., Biggeri A. i wsp. Progression to overt nephropathy in type 2 diabetes: The Casale Monferrato Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 2150–2155.
- Dalquen P. The lung in diabetes mellitus. *Respiration* 1999; 66: 12–13.
- Kida K., Utsuyama M., Takizawa T., Thurlbeck W.M. Changes in lung morphologic features and elasticity caused by streptozotocin-induced diabetes mellitus in growing rats. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 128: 125–131.
- Popov D., Simionescu M. Alterations of lung structure in experimental diabetes, and diabetes associated with hyperlipidaemia in hamsters. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1850–1858.
- Kodolova I.M., Lysenko L.V., Saltykov B.B. Changes in the lungs in diabetes mellitus. *Arkh. Patol.* 1982; 44: 35–40.
- Matsubara T., Hara F. The pulmonary function and histopathological studies of the lung in diabetes mellitus. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 1991; 58: 528–536.
- Weynand B., Jonckheere A., Frans A., Rahier J. Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina. *Respiration* 1999; 66: 14–19.
- Guazzi M., Iacopo O., Guazzi M.D. Insulin improves alveolar-capillary membrane gas conductance in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1802–1806.
- Goldman D. Lung dysfunction in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1913–1918.
- Kaminsky D. Spirometry and diabetes: Implications of reduced lung function. *Diabetes Care* 2004; 27: 837–838.
- Davis A.W., Knudman M., Kendall P., Grange V., Davis T. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 2004; 27: 752–757.
- Litonjua A., Lazarus R., Sparrow D., DeMolles D., Weiss S. Lung function in type 2 diabetes: the Normative Aging Study. *Respir. Med.* 2005; 99: 1583–1590.
- Yeh H., Punjabi N.M., Wang N. i wsp. Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 2008; 31: 741–746.
- Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1: 1645–1648.
- Klein B., Moss S., Klein R. i wsp. Peak expiratory flow rate: relationship to risk variables and mortality: the Wisconsin Epidemiologic Study of diabetes retinopathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 1967–1971.
- Guvener N., Tutuncu S., Akacy S. i wsp. Alveolar gas exchange in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Journal* 2003; 50: 663–667.
- Schuyler M., Niewoehner D., Inkley S. i wsp. Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976; 113: 37–41.
- Scherthaner G., Haber P., Kummer F., Ludwig H. Lung elasticity in juvenile-onset diabetes mellitus. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1977; 116: 544–546.
- Sandler M., Bunn A.E., Stewart R.I. Pulmonary function in young insulin-dependent diabetic subject. *Chest* 1986; 90: 670–675.

40. Villa M.P., Montesano M., Barreto M. i wsp. Diffusing capacity for carbon monoxide in children with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 1931–1935.
41. Fuso L., Basso S., De Rosa M. i wsp. Postural variations of pulmonary diffusing capacity in insulin-dependent diabetes mellitus. *Chest* 1996; 110: 1009–1013.
42. Strojek K., Ziora D., Sroczyński J. i wsp. Objawy płucne późnych powikłań cukrzycowych. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1993; 61: 166–170.
43. Kuziemski K., Górska L., Słomiński W. i wsp. Znaczenie DLCO w wykrywaniu mikroangiopatii płucnej. Doniesienie wstępne. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76 (supl 1.): 43A.
44. Mori H., Okubo M., Okamura M. i wsp. Abnormalities of pulmonary function in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Intern. Med.* 1992; 31: 189–193.
45. Davis T., Knuiman M., Kendall P. i wsp. Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2000; 50: 153–159.
46. Engstrom G., Janzon L. Risk developing diabetes is inversely related to lung function: a population-based cohort study. *Diabetes Med.* 2002; 19: 167–170.
47. Ljubic S., Matelko Z., Car N. i wsp. Reduction of diffusion capacity for carbon monoxide in diabetic patients. *Chest* 1998; 114: 1033–1035.
48. Klein B., Moss S., Klein R. i wsp. Peak expiratory flow rate: relationship to risk variables and mortality: the Wisconsin Epidemiologic Study of diabetes retinopathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 1967–1971.
49. Ford E. Body mass index, diabetes and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999; 22: 1971–1977.
50. Elasy T. Diabetes and C-reactive protein. *Clin. Diabet.* 2007; 25: 1–2.
51. Hollander P.A., Blonde L., Rowe R. i wsp. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes: Results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2004; 27: 2356–2362.
52. Gerber R.A., Cappelleri J.C., Kourides I.A. i wsp. Treatment satisfaction with inhaled insulin in patients with type 1 diabetes. A randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2001; 24: 1556–1559.
53. De Fronzo R.A., Bergenstal R.M., Cefalu W.T. i wsp. Efficacy of inhaled insulin in patients with type II diabetes not controlled with diet and exercise: a 12-week, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2005; 28: 1922–1928.
54. Lenzer J. Inhaled insulin is approved in Europe and United States. *BMJ* 2006; 332: 321–324.
55. Becker R.H.A., Sha S., Frick A.D., Fountaine R.J. The effect of smoking cessation and subsequent resumption on absorption of inhaled insulin. *Diabetes Care* 2006; 29: 277–282.
56. Liu M.C., Riese R.J., Van Gundy K. Effects of inhaled human insulin on airway lining fluid composition in adults with diabetes. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 180–188.
57. Skyler J.S., Jovanovic L., Klioze S., Reis J., Duggan W. Two-year safety and efficacy of inhaled human insulin (Exubera) in adult patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 579–585.
58. Quattrin T., Belanger A., Bohannon N.J.V. i wsp. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes. Results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2004; 27: 2622–2627.
59. Hsia C., Raskin F. The diabetic lung: relevance off alveolar microangiopathy for the use of inhaled insulin. *Am. J. Med.* 2005; 118: 205–211.
60. Nathan M.D. Counterpoint: No time to inhale: arguments against inhaled insulin in 2007. *Diabetes Care* 2007; 30: 442–443.